

## PIVKA-II в онтогенезі становлення синтезу протромбіна у дітей перших місяців життя

О. Г. Іванько, А. В. Соляник, І. В. Пашенко

Запорозький державний медичний університет, Україна

### Ключевые слова:

новорожденные, естественное вскармливание, витамин К, PIVKA-II, антибиотики.

**Цель работы** – изучить содержание PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence) в сыворотке крови как интегративного показателя скрытого дефицита витамина К в возрастном аспекте у детей с рождения до 6 месяцев жизни, которые находились на грудном вскармливании.

**Материалы и методы.** Обследованы 178 детей в возрасте от 1 суток до 6 месяцев, которые родились без родовых повреждений в сроке 38–41 неделя с массой от 2800 до 4200 г. Иммуноферментный анализ для определения PIVKA-II проводился с использованием набора ANTIBODY RESEARCH PIVKA-II ELISA Kit (США)

**Результаты.** Дети, не получившие постнатальную профилактическую инъекцию филлохинона (витамина К<sub>1</sub>) в дозе 1 мг внутримышечно, в своем большинстве (62 %) характеризовались аномально высокими сывороточными концентрациями >40 Аu/ml PIVKA-II в раннем неонатальном периоде. У 92 % детей, получивших профилактическую дозу витамина К, сразу после рождения, показатели PIVKA-II были в пределах нормы. В дальнейшем его нормальные концентрации наблюдались и в возрасте от 1 до 6 месяцев независимо от факта получения профилактического введения витамина К после рождения. Ситуация с выявлением PIVKA-II в сыворотке крови резко меняется у детей после курса антибактериальной терапии, так как более чем у половины из них в возрасте от 1 до 6 месяцев выявляются повышенные значения PIVKA-II.

**Патология.** – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 276–281

### DOI:

10.14739/2310-1237.2017.3.118319

### E-mail:

iog@ukr.net, solianik.alex@gmail

**Выводы.** У детей первых 7 дней жизни, которым не вводился витамин К<sub>1</sub> профилактически, наблюдается появление в крови PIVKA-II в концентрации >40 Аu/ml, что свидетельствует о дефиците витамина К у плода и новорожденного и риске развития геморрагических осложнений. Введение витамина К<sub>1</sub> новорожденным с высокой эффективностью нормализует процессы карбоксилирования протромбина, и PIVKA-II не выявляется. У детей, не получивших витамин К<sub>1</sub> после рождения, в течение первого месяца жизни наблюдается самопроизвольная нормализация процессов карбоксилирования протромбина, что, очевидно, связано с формированием активно продуцирующей витамин К<sub>2</sub> (менахиноны) микрофлоры толстого кишечника. Витамины К<sub>2</sub> в отличие от взрослых людей, активно всасываются в толстом кишечнике грудных детей, что и поддерживает цикл витамина К. У 55,5 % детей в возрасте от 1 до 6 месяцев, которые находились на грудном вскармливании и получали антибиотики, в сыворотке крови вновь отмечено появление PIVKA-II, что свидетельствует о возобновлении дефицита витамина К в условиях поврежденного микробиома кишечника.

### Ключові слова:

новонароджені, природне вигодовування, вітамін К, PIVKA-II, антибіотики.

## PIVKA-II в онтогенезі становлення синтезу протромбіну в дітей перших місяців життя

О. Г. Іванько, А. В. Соляник, І. В. Пашенко

**Мета роботи** – вивчити вміст PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence) в сироватці крові як інтегративного показника прихованого дефіциту вітаміну К у віковому аспекті в дітей із моменту народження до 6 місяців життя, які перебували на грудному вигодовуванні.

**Матеріали та методи.** Обстежили 178 дітей віком від 1 доби до 6 місяців, які народилися без родових ушкоджень в терміни 38–41 тижня з масою від 2800 до 4200 г. Імуноферментний аналіз для визначення PIVKA-II здійснили з використанням набору ANTIBODY RESEARCH PIVKA-II ELISA Kit (США)

**Результати.** Діти, які не отримали постнатальну профілактичну ін'єкцію філохінону (вітаміну К<sub>1</sub>) у дозі 1 мг внутрішньом'язово, здебільшого (62 %) характеризувалися аномально високими сироватковими концентраціями >40 Аu/ml PIVKA-II в ранньому неонатальному періоді. У 92 % дітей, які отримали профілактичну дозу вітаміну К<sub>1</sub> відразу після народження, показники PIVKA-II були в межах норми. Надалі його нормальні концентрації спостерігались у віці від 1 до 6 місяців незалежно від факту отримання профілактичного введення вітаміну К після народження. Ситуація з виявленням PIVKA-II в сироватці крові різко змінюється в дітей, які отримали курс антибактеріальної терапії, оскільки більш ніж у половини з них у віці від 1 до 6 місяців виявляються підвищені значення PIVKA-II.

**Висновки.** У дітей перших 7 днів життя, яким вітамін К<sub>1</sub> не вводився, спостерігається поява у крові PIVKA-II в концентрації >40 Аu/ml, що свідчить про дефіцит вітаміну К у плода й новонародженого та ризик розвитку геморагічних ускладнень. Уведення вітаміну К<sub>1</sub> новонародженим нормалізує процеси карбоксилювання протромбіну, й PIVKA-II не виявляється. У дітей, які не отримали вітамін К<sub>1</sub> після народження, протягом першого місяця життя спостерігається мимовільна нормалізація процесів карбоксилювання протромбіну, що пов'язано з формуванням активно продукуючої вітамери К<sub>2</sub> (менахинони) мікрофлори товстого кишечника, котрі активно всмоктуються в товстому кишечнику здорових немовлят на відміну від дорослих осіб і підтримують цикл вітаміну К. У 55,5 % дітей віком від 1 до 6 місяців, які перебували на грудному вигодовуванні та отримували антибіотики, в сироватці крові знову відзначена поява PIVKA-II, а це свідчить про відновлення дефіциту вітаміну К в умовах пошкодженого микробиому кишечника.

## Ontogenetic view on PIVKA-II in the development of prothrombin synthesis in infants

O. G. Ivanko, A. V. Solianik, I. V. Pashchenko

**The aim** of the research was to study the content of PIVKA-II in the blood serum as an integrative measure of latent vitamin K deficiency in breastfed infants aged from the birth to 6 months of life.

**Materials and methods.** 178 children aged from the birth to 6 months of life who were born without birth injuries in the term of 38–41 of weeks gestation with a weight 2800–4200 g were examined. The immunoenzyme assay for PIVKA-II study was performed with ANTIBODY RESEARCH kit PIVKA-II ELISA Kit (USA)

**Results.** Children who had not received postnatal prophylactic injection of vitamin K<sub>1</sub> in dose of 1 mg intramuscularly in their majority (62 %) had abnormally elevated serum PIVKA-II (>40 Au/ml) at the first week of life. In 92 % of children who had received a prophylactic dose of vitamin K<sub>1</sub> immediately after birth, PIVKA-II was in a normal limit. The normal concentrations of PIVKA-II were observed in children aged 2–6 months regardless of vitamin K prophylactics. The situation worsened dramatically in children who were treated with antibiotics because more than 50 % of these children have experienced high PIVKA-II values.

**Conclusions.** Almost all the children in their first week of life whom for any reasons vitamin K<sub>1</sub> was not prescribed have exhibited an elevation of PIVKA-II in blood serum. This indicates an inborn deficiency of vitamin K experienced by fetuses and newborns. Prophylactic injection of vitamin K<sub>1</sub> to newborns normalizes the processes of prothrombin carboxylation and PIVKA-II concentrations are getting normal. Children, who did not receive vitamin K<sub>1</sub> after the birth, during the first month of life spontaneously normalize the PIVKA-II concentrations. The improvement of prothrombin carboxylation is obviously connected with the colon microbiota development which can provide children with well absorbed vitamin K<sub>2</sub> (menaquinone). In 55.5 % of breastfed children aged up to 6 months who had received antibiotics the PIVKA-II appeared elevated again. This indicates the renewal of the vitamin K deficiency in conditions of the colon microbiota damage.

### Key words:

newborns, breast feeding, vitamin K, PIVKA-II, antibiotics, anti-bacterial agents.

### Pathologia

2017; 14 (3), 276–281

Среди разнообразных реакций адаптации в течение эмбрионального, фетального, неонатального и грудного периодов жизни человека становление эффективной системы свертывания крови остается интенсивно изучаемым аспектом возрастной физиологии. Гемостаз в период раннего онтогенеза человека – чрезвычайно изменчивая система, развитие которой происходит весьма противоречивым образом, но всегда направлено на поддержание целесообразного с позиций жизнедеятельности равновесия между активаторами и ингибиторами коагуляции во взаимодействии с фибринолитической системой [2]. Проккоагулянтные плазменные белки начинают синтезироваться у человека уже в эмбриональном периоде, но к середине внутриутробного периода их синтез удивительным образом замедляется. Итогом является тот факт, что к моменту рождения ребенок демонстрирует свойства гипокоагуляции крови. Витамин-К-зависимые факторы II, IX и X свертывания у новорожденных ниже по сравнению с взрослыми и составляют всего лишь 30–50 % от показателей взрослых [3]. В последующие часы после рождения концентрация этих прокоагулянтов еще больше снижается, достигая минимума ко 2–3 дню жизни. Этот период онтогенеза можно назвать периодом «физиологической коагулопатии». Замедленное свертывание крови у новорожденных можно объяснить недостаточной функциональной зрелостью печени, синтезирующей белковые факторы свертывания не в полном объеме, и чрезвычайно низкой обеспеченностью плода и новорожденного в естественных условиях витамином К и, соответственно, развитием дефицита витамин-К-зависимых факторов свертывания. Имеют значение также и другие предпосылки гипокоагуляции: гипергидратация плода, гипокальциемия, гипербилирубинемия и прочие причины, свойственные раннему неонатальному периоду жизни человека.

Гемостаз новорожденного характеризуется параметрами, которые являются физиологическими, но которые могут легко выходить за рамки нормы на фоне

дизадаптивных влияний и различных заболеваний, способствуя развитию у части новорожденных геморрагий или тромбозов. Состояние «физиологической гипокоагуляции» противодействует риску развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и локальных тромбозов, к которым могут привести роды и ранний послеродовой период [2]. Механизмы «транзиторной гипокоагуляции» напоминают фармакологическое действие антикоагулянтов-антагонистов витамина К (например, варфарина), которые используют в клинике для снижения свертываемости крови. Полное становление параметров коагуляции и фибринолиза до уровня взрослых у грудных детей происходит только к 6 месяцам [3].

Механизмы, в соответствии с которыми у новорожденных развивается дефицит витамина К, отчасти известны. К ним, в первую очередь, следует отнести природно низкий транспорт витамина К через плаценту в антенатальном периоде [4]. Обсуждается также отсутствие микробной популяции в кишечнике у младенцев после рождения, что исключает существенную дотацию менахинонов микробного происхождения [9]. Наконец, в развитии дефицита витамина К у младенцев имеет значение исключительно грудное вскармливание, которое не удовлетворяет потребности ребенка в витамине К [6].

Витамин К участвует в  $\gamma$ -карбоксилировании витамин-К-зависимых протеинов, которыми являются плазменные факторы свертывающей – противосвертывающей систем крови [7]. Если карбоксилирования белка-предшественника протромбина как главного прокоагулянтного белка не происходит, то образуется субстанция, индуцированная отсутствием витамина К – PIVKA-II (protein induced in vitamin K absence). Таким образом, PIVKA-II способен выступать чувствительным показателем дефицита витамина К. Протромбиновый коагуляционный потенциал в случаях накопления PIVKA-II снижается, развивается склонность к патологической кровоточивости, а сам PIVKA-II проявляет

свойства умеренного антикоагулянта [8]. В последние годы появились высокоспецифичные методы, основанные на методике ELISA, определения плазменных концентраций «недостаточно  $\gamma$ -карбоксилированных белков». Тест PIVKA-II выявляет с высокой эффективностью скрытые витамин-К-дефицитные состояния у детей и взрослых при условии обнаружения плазменных концентраций  $>2\text{нг/мл}$  или  $40\text{ Аи/мл}$  [8].

Вероятно, одним из самых ранних, но немногочисленных исследований, посвященных изучению PIVKA-II у новорожденных, была работа J. Boos et al. 1989 [5], в которой установлено, что 21 % новорожденных в возрасте первых 8 дней жизни демонстрирует присутствие этого протеина в крови, определенного методом иммунного электрофореза, а профилактическое введение витамина К снижает их число до 9 %. Существенно изменились наши представления о становлении и роли микробного биоценоза кишечника грудных детей, когда заселение микрофлорой взрослого типа у них происходит уже в возрасте примерно одного месяца. Изменения в практике вскармливания детей привели к запрету любых пищевых добавок и так называемых солидных продуктов питания (прикорма) сверх грудного молока вплоть до 6-месячного возраста детей. К настоящему времени становится ясно, что скрытые витамин-К-дефицитные состояния могут возобновляться у новорожденных и грудных детей даже после профилактического введения витамина К. Поздние формы геморрагической болезни новорожденных начали встречаться чаще, что отметили зарубежные педиатры [3]. В Турции высокая летальность на фоне витамин-К-дефицитных кровоизлияний приняла характер эпидемии [10]. По данным немногочисленных публикаций последнего десятилетия [8], уже более 50 % современных новорожденных в течение первых дней жизни демонстрируют позитивные тесты на PIVKA-II. Таким образом, изучение становления синтеза протромбина как главного прокоагулянтного протеина плазмы во взаимосвязи с оценкой обеспеченности детей витамином К является актуальной задачей педиатрии, решение которой позволит совершенствовать профилактику ряда осложнений перинатального периода.

### Цель работы

Изучить содержание PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence) в сыворотке крови как интегративного показателя скрытого дефицита витамина К в возрастном аспекте у детей с рождения до 6 месяцев жизни, которые находились на грудном вскармливании.

### Материалы и методы исследования

Сывороточные концентрации PIVKA-II исследованы у 178 случайно отобранных детей в возрасте от 1 суток до 6 месяцев, которые родились без родовых повреждений в сроке 38–41 неделя с массой от 2800 до 4200 г. Роды произошли естественным путем с оценкой по шкале В. Апгар 7–10 баллов. Все дети с момента рождения находились исключительно на грудном вскармливании. В периоде новорожденности (с 1 по 28

день жизни) обследовано 127 детей. По различным, в основном социальным, причинам профилактического введения витамина  $K_1$  в виде однократной инъекции после родов не получили 96 (75,6 %) детей из 127. Однако 31 ребенок (28 %) из 127, обследованный в периоде новорожденности, получал профилактическую инъекцию 1 мг витамина  $K_1$  в первые часы после рождения согласно приказу МЗ Украины № 152 от 4.04.2005 г. [1]. В течение неонатального периода у детей отсутствовали проявления синдрома сгущения желчи и нарушения пищеварения, хотя гипербилирубинемия определялась у 25 (19,7 %) детей. Профилактическое введение витамина  $K_1$  (канавита) не влияло на частоту возникновения и интенсивность неонатальной желтухи у новорожденных.

В возрасте от 1 до 6 месяцев обследован 51 ребенок. Профилактическую инъекцию 1 мг витамина  $K_1$  в первые часы после рождения получили 25 (48 %) детей из 51, которые вскармливались исключительно материнским молоком и развивались нормально. 26 детей из 51 (52 %) обследованы в течение 7 дней после окончания 7–10-дневного курса парентерального введения антибиотиков цефалоспоринового ряда, так как находились на лечении в стационаре по поводу респираторных заболеваний.

Венозную кровь для лабораторных исследований у детей забирали после информированного согласия родителей. Каждому исследованию сопутствовала медицинская информация, касающаяся анамнеза жизни, истории родов и истории болезни. Исследование реализовано на базе Запорожского областного перинатального центра и отделения патологии новорожденных и детей первых месяцев жизни на базе городской детской многопрофильной больницы № 5 г. Запорожья.

Имуноферментный анализ для определения PIVKA-II проводился в сертифицированной центральной научно-исследовательской лаборатории ЗГМУ. Для этого использовали набор ANTIBODY RESEARCH PIVKA-II ELISA Kit (США) и анализатор SirioS производства SEACa/RADIM Company (КНР).

Полученный таким образом за десять месяцев 2015 г. массив рандомизированных данных позволил сформировать когорты детей, группируя их по действию одного из факторов-предикторов появления в крови повышенной концентрации субстанции PIVKA-II. Изучили влияние возраста, факта профилактического введения витамина  $K_1$  (канавита), состояния функции печени и обмена билирубина, прецедента назначения антибиотиков. Статистическую обработку лабораторных и клинических данных осуществляли с использованием сертифицированных программ Statistica (лицензия № 31415426535897).

### Результаты и их обсуждение

Как следует из данных (рис. 1), 62 % детей, которые не получили постнатальную профилактическую инъекцию витамина  $K_1$  в раннем неонатальном периоде, то есть в возрасте от одних до семи суток, характеризовались аномально высокими сывороточными концентрациями PIVKA-II, превышающими допустимые значения нормы

40 Au/ml ( $74,0 \pm 11,6$  Au/ml). Хорошо видно, что по мере приближения к окончанию периода новорожденности обнаружение высоких концентраций PIVKA-II становилось все более редким, средний уровень протеина у детей 8–28 дней составил  $49,5 \pm 6,1$  Au/ml и был ниже, чем у детей в неонатальном периоде ( $p < 0,05$ ).

Неонатальные желтухи не влияли на процессы карбоксилирования протромбина. Так, коэффициенты парной корреляции ( $R$ ) между концентрацией PIVKA-II и общим и непрямым билирубином ( $R$ , соответственно,  $-0,14$  и  $0,18$ ), активностью аланинаминотрансферазы и аспартаттрансферазы ( $0,09$  и  $0,12$ ) и уровнем общего сывороточного белка ( $0,21$ ;  $p > 0,05$ ) были достаточно низкими.

Статистически отличные ( $p < 0,05$ ) результаты от данных, приведенных выше, показаны на рисунке 2. Подавляющее число наблюдений (92 %) концентраций PIVKA-II у детей, получивших профилактическую дозу витамина  $K_1$  сразу после рождения, были в пределах нормы в течение раннего периода новорожденности ( $43,9 \pm 5,6$  Au/ml) и в последующий период до 28 дня жизни ( $>40$  Au/ml).

Продолжая график рассеивания концентраций PIVKA-II (рис. 3) во времени наблюдали преимущественно нормальные концентрации ( $32,2 \pm 5,9$  Au/ml) у детей в возрасте от 1 до 6 месяцев даже с учетом того, что они не получили дотации витамина К после рождения профилактически в виде инъекции и с пищей, так как находились на вскармливании материнским молоком, не способным удовлетворять физиологические потребности ребенка в витамине К.

Ситуация с выявлением PIVKA-II в сыворотке крови резко меняется при исследовании детей, получивших курс антибактериальной терапии. Как видно из данных (рис. 4), в момент окончания антибиотикотерапии более чем у половины детей в возрасте от 1 до 6 месяцев выявляются повышенные, а иногда и очень высокие значения PIVKA-II ( $97,8 \pm 30,9$  Au/ml), что отличает их от детей, не получавших лечение антибиотиками ( $p < 0,05$ ).

У новорожденных аномально высокие концентрации PIVKA-II как показатели незавершенности процессов синтеза протромбина формируются внутриутробно, так как почти все дети в наших наблюдениях, не получившие профилактическую инъекцию витамина К, имели подобные нарушения в первые 7 дней жизни после рождения. В периоде новорожденности у детей обнаружение PIVKA-II напрямую связано с внутриутробным дефицитом витамина К, который можно отнести к природной особенности новорожденных. Назначение витамина К в первые сутки жизни у 92 % здоровых детей в течение нескольких часов нормализует процесс карбоксилирования белка – предшественника протромбина и преодолевает дефицит витамина К. Эффективность возможности предупреждения геморрагической болезни новорожденных, ассоциированной с витамином К, достаточно высокая, так как практически не наблюдаются аномально повышенные концентрации PIVKA-II у этой группы детей.

У младенцев, не получивших витамин К после рождения, процессы карбоксилирования протромбина естественным путем нормализуются к возрасту 1 месяца. Несмотря на то, что дети и в этом возрастном

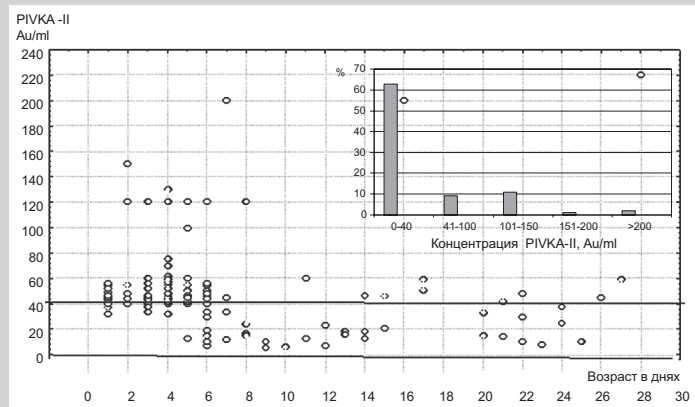


Рис. 1. График рассеивания в зависимости от возраста в днях концентраций PIVKA-II Au/ml и гистограмма (%) значений у 96 новорожденных, которые не получили витамин К после рождения.

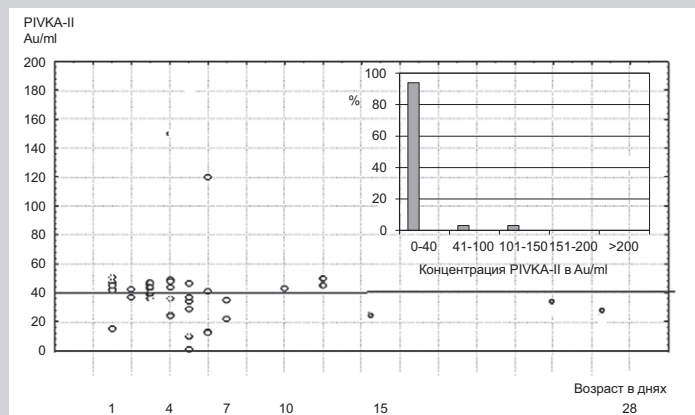


Рис. 2. График рассеивания в зависимости от возраста в днях концентраций PIVKA-II Au/ml и гистограмма (%) значений PIVKA-II у 31 новорожденного после профилактического введения 1 мг витамина  $K_1$  после рождения.

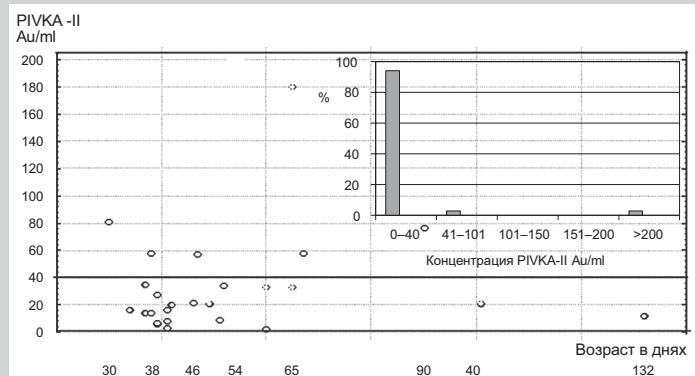


Рис. 3. График рассеивания в зависимости от возраста в днях концентраций PIVKA-II Au/ml и гистограмма (%) значений PIVKA-II у 25 детей от 1 до 6 месяцев, которые не получили витамин К после рождения.

периоде испытывают существенный дефицит витамина К в пище, получая лишь грудное молоко, у 94 % младенцев устанавливаются нормальные значения PIVKA-II, что свидетельствует о самопроизвольном преодолении витамин-К-дефицитного состояния.

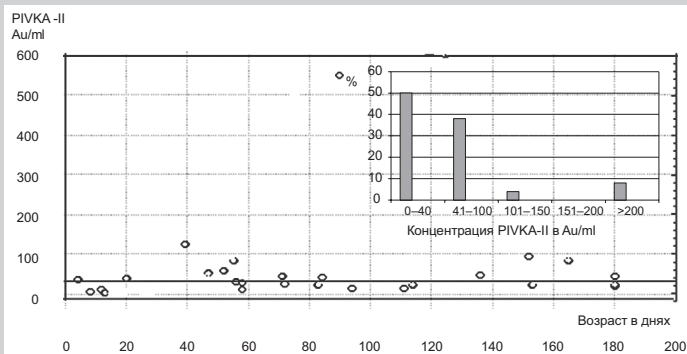


Рис. 4. График рассеивания в зависимости от возраста в днях концентраций PIVKA-II Au/ml и гистограмма (%) значений PIVKA-II у 26 детей грудного возраста на грудном вскармливании после курса антибиотикотерапии.

Естественным объяснением этого феномена может быть признана высокая менаквинон-продуцирующая функция кишечного микробиома толстого кишечника, имеющего определяющее значение в организации цикла витамина K у младенцев, что существенно отличает маленьких детей от взрослых. Подтверждением этого факта служат также наши наблюдения возобновления витаминного дефицита с появлением в крови высоких концентраций PIVKA-II у младенцев, получивших антибиотики, которые способны существенно нарушать состояние микрофлоры толстого кишечника и их витамин-продуцирующую функцию.

## Выводы

1. У детей первых 7 дней жизни в условиях, когда по тем или иным причинам витамин K<sub>1</sub> новорожденному не вводился, у подавляющего большинства детей наблюдается появление в крови предшественника протромбина PIVKA-II, что свидетельствует о внутриутробном дефиците витамина K у плода и риске геморрагических осложнений у новорожденного.

2. Введение витамина K<sub>1</sub> новорожденным после рождения в виде однократной внутримышечной инъекции эффективно нормализует процессы карбоксилирования протромбина и повышенные концентрации PIVKA-II не выявляются.

3. У детей, не получивших витамин K<sub>1</sub> после рождения, в течение первого месяца жизни наблюдается самопроизвольная нормализация процессов карбоксилирования протромбина даже с учетом условий, когда дети получают пищу с низким содержанием витамина K – грудное молоко. Поэтому следует признать существенную роль формирования активно продуцирующей витамин K<sub>2</sub> (менахиноны) микрофлоры толстого кишечника и их активное всасывание у здоровых грудных детей, что поддерживает цикл витамина K.

4. У детей в возрасте от 1 до 6 месяцев, которые находились на грудном вскармливании и получали антибиотики, способные негативно воздействовать на кишечный микробиом, могут возобновляться признаки скрытого витаминного дефицита и риск геморрагических расстройств, что находит подтверждение в появлении высоких показателей PIVKA-II в период грудного детства.

## Список литературы

- [1] Наказ МОЗ України «Про затвердження Протоколу медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною» від 04.04.2005 р. №152 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://babykrok.com.ua/upload/intext/Neonatalogiya/2\\_152.pdf](http://babykrok.com.ua/upload/intext/Neonatalogiya/2_152.pdf).
- [2] Особенности гемостаза у новорожденных детей / Е.И. Дорофеева, В.Г. Демихов, Е.В. Демихова и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – №1(53). – С. 44–47.
- [3] Проблемы лечения геморрагической болезни у новорожденных / И.М. Красталева, Г.А. Шишко, О.В. Севрук, Л.А. Тимошина // Медицинские новости. – 2014. – №9(240). – С. 60–62.
- [4] Alarcon P. Neonatal hematology pathogenesis, diagnosis, and Management of Hematologic Problems 2nd Edition / P. Alarcon, E. Werner, R.D. Christensen. – Cambridge University Press, 2013.
- [5] Boos J. Vitamin K-dependent coagulation parameters during the first six days of life: incidence of PIVKA II in newborns / J. Boos, H. Pollmann, H.C. Dominick // *Pediatr Hematol Oncol.* – 1989. – Vol. 6(2). – P. 113–9.
- [6] Burke C.W. Vitamin K Deficiency Bleeding / C.W. Burke // *J. Pediatr Health Care.* – 2013. – Vol. 27. – №3. – P. 215–221.
- [7] Vitamin K metabolism: Current knowledge and future research / D.J. Card., R. Gorska, J. Cutler, D.J. Harrington // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2014. – Vol. 58. – P. 1590–1600.
- [8] Vitamin K<sub>1</sub> versus vitamin K<sub>2</sub> for prevention of subclinical vitamin deficiency: a randomized controlled trial / D. Chawla, A.K. Deorari, R. Saxena et al. // *Indian Pediatrics.* – 2007. – №44(11). – P. 817–822.
- [9] Motta M. Developmental haemostasis in moderate and late preterm infants / M. Motta, F.G. Russo // *Ital. J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 40. – P. 38.
- [10] Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review / M.J. Sankar, A. Chandrasekaran, P. Kumar, et al. // *J Perinatol.* – 2016. – Vol. 5(36). – P. 29–35.

## References

- [1] Ministry of Health of Ukraine (2005) *Pro zatverdzhennia Protokolu medychnoho dohliadu za zdorovoiu novonarozhdzenoiu dytynoiu vid 04.04.2005 r. №152* [Order of the Ministry of Health of Ukraine "On approval of the protocol of medical care for a healthy newborn child" of April, 4, 2005 №152] [in Ukrainian].
- [2] Dorofeeva, E. I., Demikhov, V. G., Demikhova, E. V., Skobin, V. B., Zharov, I. A., & Morshakova, E. F. (2013) Osobennosti gemostaza u novorozhdenykh detej [Peculiarities of hemostasis in newborns]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*, 1(53), 44–47. [in Russian].
- [3] Krastisialova, I. M., Shishko, G. A., Seuruk, O. V., & Timoshina, L. A. (2014) Problemy lecheniya gemorragicheskoy bolezni u novorozhdenykh [Problems in the treatment of hemorrhagic disease in newborns]. *Medicinskie novosti*, 9, 60–62. [in Russian].
- [4] Alarcon, P., Werner, E., & Christensen, R. D. (2013) Neonatal hematology pathogenesis, diagnosis, and Management of Hematologic Problems. Cambridge University Press.
- [5] Boos, J., Pollmann, H., & Dominick, H. C. (1989) Vitamin K dependent coagulation parameters during the first six days of life: incidence of PIVKA II in newborns. *Pediatr Hematol Oncol.*, 6(2), 113–9. doi: 10.3109/08880018909034277.
- [6] Burke, C. W. (2013) Vitamin K Deficiency Bleeding. *Pediatr Health Care.*, 27(3), 215–221.
- [7] Card, D. J., Gorska, R., Cutler, J., & Harrington, D. J. (2014). Vitamin K metabolism: Current knowledge and future research. *Mol. Nutr. Food Res.*, 58, 1590–1600. doi: 10.1002/mnfr.201300683.
- [8] Chawla, D., Deorari, A. K., Saxena, R., Paul, V. K., Agarwal, R., Biswas, A., & Meena, A. (2007) Vitamin K<sub>1</sub> versus vitamin K<sub>2</sub> for prevention of subclinical vitamin deficiency: a randomized controlled trial. *Indian Pediatrics*, 44(11), 817–22.
- [9] Motta, M., & Russo, F. G. (2014) Developmental haemostasis in moderate and late preterm infants. *Ital. J. Pediatr.*, 40, 38. doi: 10.1186/1824-7288-40-S2-A38.
- [10] Sankar, M. J., Chandrasekaran, A., Kumar, P., Thukral, A., Agarwal, R., & Paul, V. K. (2016) Vitamin K prophylaxis is for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review. *J Perinatol.*, 5(36), 29–35. doi: 10.1038/jp.2016.30.

## Сведения об авторах:

Иванько О. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Соляник А. В., ассистент каф. пропедевтики детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пашенко И. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

**Відомості про авторів:**

Іванько О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Соляник О. В., асистент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Пашченко І. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

**Information about authors:**

Ivanko O. G., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Solianik A. V., Assistant of the Department of Propaedeutics of Children Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pashchenko I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of Interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 30.03.2017

Після доопрацювання / Revised: 08.08.2017

Прийнято до друку / Accepted: 02.10.2017